

ผลของการบริหารทางเภสัชกรรมต่อปัญหาที่เกิดจากยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ที่เริ่มต้นการรักษาด้วยยาลาโมไตรจิน

ยศยา กุลมาศ¹, สิริพรรณ พัฒนาฤดี², ฌณณวัตร วังษ์วิเศษ³, สิริชัย ชูสิริ^{1*}

¹ PharmD, BCP, ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จ.กรุงเทพมหานคร 10330

² PhD., ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จ.กรุงเทพมหานคร 10330

³ M.Sc. in Pharm., กลุ่มงานเภสัชกรรม อาคารผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีธัญญา 47 ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมืองนนทบุรี จ.นนทบุรี 11000

* ติดต่อผู้พิมพ์: อ.ภก.สิริชัย ชูสิริ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จ.กรุงเทพมหานคร 10330

โทร: 0897666045 อีเมล: sirichai.ch@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ผลของการบริหารทางเภสัชกรรมต่อปัญหาที่เกิดจากยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่เริ่มต้นการรักษาด้วยยาลาโมไตรจิน

ยศยา กุลมาศ¹, สิริพรรณ พัฒนาฤดี², ฌณณวัตร วังษ์วิเศษ³, สิริชัย ชูสิริ^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2566; 19(3) : 42-59

รับบทความ: 4 พฤศจิกายน 2565

แก้ไขบทความ: 11 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 11 กรกฎาคม 2566

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยาลาโมไตรจินเป็นครั้งแรก โดยมีผลลัพธ์การศึกษา คือ การเกิดปัญหาที่เกี่ยวกับยาและการเกิดผื่นแพ้ยา วิธีการวิจัย: เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและไปข้างหน้า ของกลุ่มผู้ป่วยนอกโรคอารมณ์สองขั้วที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีธัญญาและได้รับการรักษาด้วยยาลาโมไตรจินเป็นครั้งแรกในช่วงระหว่างวันที่ 5 เมษายน ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561 แบ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นกลุ่มควบคุม (ได้รับการบริการตามมาตรฐานของโรงพยาบาล) และกลุ่มศึกษา (ได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม) ทำการติดตามในด้านของการเกิดปัญหาเกี่ยวกับยา ทั้งก่อนและหลังได้รับยาลาโมไตรจินนานประมาณ 8 - 12 สัปดาห์ ผลการวิจัย: มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 117 ราย อายุเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 32.0 ± 9.7 ปี พบว่าการให้การบริหารทางเภสัชกรรมสามารถลดจำนวนปัญหา “การได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ($p < 0.001$) ระบุถึง “การเกิดอาการไม่พึงประสงค์” ได้มากขึ้น ($p = 0.039$) และมีค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยาเพิ่มขึ้น ($p = 0.041$) ขณะที่การให้การบริการตามมาตรฐานของโรงพยาบาลสามารถลดจำนวนปัญหา “การได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ($p = 0.016$) การศึกษานี้พบผื่นแพ้จากยาลาโมไตรจินร้อยละ 11.97 และเกิดขึ้นในระยะเวลาโดยเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.8 ± 17.5 วัน สรุป: การให้การบริหารทางเภสัชกรรมสามารถลดจำนวนปัญหาการได้รับยาที่ไม่จำเป็น ระบุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากขึ้นและมีค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยาเพิ่มขึ้น สำหรับการเกิดผื่นแพ้ยา เภสัชกรควรที่จะเฝ้าระวังการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยที่ได้เริ่มใช้ยา Lamotrigine

คำสำคัญ: การบริหารทางเภสัชกรรม, ยาลาโมไตรจิน, ปัญหาที่เกี่ยวกับยา



Impact of pharmaceutical care on drug-related problems in bipolar patients initially treated with lamotrigine

Yotsaya Kunlams¹, Siripan Phattanarudee², Thinnawat Vongvises³, Sirichai Chusiri^{1*}

¹ PharmD, BCP, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330

² PhD., Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330

³ M.Sc. in Pharm., Department of Pharmacy, Outpatient Building, Srithanya Hospital 47 Tiwanon Road, Talat Khwan, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi 11000

***Corresponding author:** Sirichai Chusiri, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330 Tel: (+66) 897666045 Email: sirichai.ch@pharm.chula.ac.th

Abstract

Impact of pharmaceutical care on drug-related problems in bipolar patients initially treated with lamotrigine

Yotsaya Kunlams¹, Siripan Phattanarudee², Thinnawat Vongvises³, Sirichai Chusiri^{1*}

IJPS, 2023; 19(3) : 42-59

Received: 4 November 2022

Revised: 11 June 2023

Accepted: 11 July 2023

This study evaluated the effect of pharmaceutical care for bipolar patients who had just received lamotrigine for the first time. The outcomes were the occurrence of drug-related problems and rash. **Methods:** The study was a prospective randomized controlled trial of bipolar outpatients in Srithanya Hospital and the patients were treated with lamotrigine for the first time between 5th April and November 30th, 2018. Participants were allocated into a controlled group (the standard service) and a studied group (pharmaceutical care). Drug-related problems were evaluated before and after taking lamotrigine for 8 – 12 weeks. **Results:** There were 117 patients who attended the study and the average age $\pm$ SD was 32.0 ± 9.7 years. The pharmaceutical care decreased “unnecessary drug therapy” ($p < 0.001$), identified more “adverse drug reactions” ($p = 0.039$) and increased the average of percentage of medication administration ($p = 0.041$). Meanwhile, the standard service decreased “unnecessary drug therapy” ($p = 0.016$). In this study, the rash was found in 11.97% of the patients with the average onset $\pm$ SD of 18.8 ± 17.5 days. **Conclusion:** The pharmaceutical care decreased “unnecessary drug therapy”, identified more “adverse drug reactions” and increased the average percentage of medication administration. Pharmacists should closely monitor patients who have recently initiated lamotrigine treatment for the development of a drug rash.

Keywords: Pharmaceutical care, Lamotrigine, Drug-related problems

บทนำ

การบริหารทางเภสัชกรรมเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยส่งเสริมการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากโรคต่างๆ นอกจากนี้การบริหารทางเภสัชกรรมยังมีส่วนช่วยสืบค้น รักษา และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug related problem, DRP) เช่น การให้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไปหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา นั้นมีนิยามว่า “เหตุการณ์หรือปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเมื่อใช้ยาในการรักษา และส่งผลกระทบต่อหรือมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่อผลการรักษาด้วยยาที่ต้องการ” (Cipolle and Morley, 2012) จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาไม่สมเหตุสมผลพบว่าปัญหาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยเกิดการเสียชีวิตหรือมีภาวะทุพพลภาพซึ่งทำให้ประเทศต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยเฉลี่ย 528.4 พันล้านดอลลาร์สหรัฐคิดเป็นร้อยละ 16 ของค่าใช้จ่ายของสาธารณสุขทั้งหมดในปี พ.ศ. 2559 (Watanabe *et al.*, 2018) สำหรับประเทศไทยนั้นมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย 1 คนเมื่อเกิดปัญหาจากการใช้ยา 1 ปัญหา นั้นจำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาถึง 6 – 8 ดอลลาร์สหรัฐ ขณะที่ประชาชนโดยเฉลี่ยมีค่าจ้างขั้นต่ำต่อวันเพียง 11 ดอลลาร์สหรัฐเท่านั้น (Sakthong and Jaisue, 2022) สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคทางจิตเวชร่วมด้วยนั้นก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาได้สูงเช่นกัน จากการศึกษาเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลทุติยภูมิพบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาทั้งหมดจำนวน 205 ปัญหา ในขณะที่ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาดังกล่าวนั้นเกิดในผู้ป่วยจำนวนเพียง 102 คนเท่านั้น ซึ่งพบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยามากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตตสารเรื้อรังเป็นอันดับหนึ่งรองลงมาคือโรคจิตเภทและโรคอารมณ์สองขั้วตามลำดับ (Anjali *et al.*, 2021)

ยา Lamotrigine เป็นยากันชักที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเวชได้โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดซึมเศร้า (bipolar depression) ได้อย่างมีประสิทธิภาพทั้งในแง่ควบคุมอาการและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ (Yatham *et al.*, 2018) อย่างไรก็ตาม ยา Lamotrigine เองนั้นอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อหลายระบบอวัยวะในร่างกายได้ โดยการให้ยาดังกล่าวสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ถึงร้อยละ 56.6 (Giri *et al.*, 2016) ได้แก่ อาการทางระบบประสาท ง่วงซึม เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ อาการทางจิตเวช อาการทางระบบทางเดินอาหาร มือสั่น อ่อนเพลีย และพบว่ายาดังกล่าวมีความเสี่ยงในการเกิดอาการเวียนศีรษะและเดินเซเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับร่วมกับยา Carbamazepine (Betts *et al.*, 1991; Biton *et al.*, 2013; Hurley, 2002; Richens, 1994; Willmore and

Messenheimer, 1997) นอกจากนี้การใช้ยา Lamotrigine ร่วมกับยา Valproic acid สามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ หูแว่ว ประสาทหลอน ภาวะตับอักเสบและภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติได้ (Faught *et al.*, 1999)

นอกจากนี้ยา Lamotrigine นั้นยังสามารถทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้ถึงร้อยละ 22 (Watanabe and Hongo, 2017) โดยในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้จากยา Lamotrigine จำนวน 300 คน จะมี 1 คนที่อาจเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงได้ เช่น Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome (AHS), Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs), Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และ exfoliative dermatitis ซึ่งผื่นแพ้ยาดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (Guberman *et al.*, 1999; Kaur and Dogra, 2013) อย่างไรก็ตาม การเริ่มให้ยาในขนาดต่ำ ๆ และปรับเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ สามารถลดการเกิดผื่นแพ้ยาได้ (Ketter *et al.*, 2006) โดยการเกิดผื่นแพ้จากยา Lamotrigine จะพบอุบัติการณ์สูงเมื่อเริ่มใช้ยาครั้งแรกโดยเกิดขึ้นในระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังจากได้รับยาครั้งแรก (Guberman *et al.*, 1999) โดยผู้ป่วยเพศหญิงและการใช้ยาในขนาดสูงครั้งแรกของการรักษาเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้จากยา Lamotrigine (Wong *et al.*, 1999) โดยจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยา Lamotrigine ครั้งแรกในขนาดยาสองนั้นส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาถึงร้อยละ 25.4 (Hurley, 2002)

การบริหารทางเภสัชกรรมนั้นมีความสำคัญต่อการดูแลผู้ป่วย เนื่องจากการเป็นกรดูแลผู้ป่วยเชิงรุกที่มีการค้นหาปัญหาที่เกิดจากยา ให้ความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยโดยมีเป้าหมายเพื่อป้องกันปัญหาด้านการใช้ยาร่วมกับบุคลากรทางการแพทย์ โดยทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัยและได้รับประโยชน์สูงสุด ทั้งยังสามารถป้องกันอันตรายที่อาจเกิดจากปัญหาการใช้ยาและการกลับเข้าสู่โรงพยาบาลได้ซึ่งจะแตกต่างจากการบริการของเภสัชกรตามมาตรฐานของโรงพยาบาลโดยเป็นการบริการเชิงรับเสียเป็นส่วนใหญ่ เช่น การประเมินการแพ้ยาเมื่อผู้ป่วยหรือแพทย์แจ้งแก่เภสัชกร การให้คำปรึกษาและการประสานรายการยากรณีผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรก เป็นต้น ในขณะที่การดูแลตามมาตรฐานของโรงพยาบาลนั้นมีข้อจำกัดที่อาจจะไม่คัดกรองหาปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในผู้ป่วยได้ทุกราย ถ้าหากว่าแพทย์ไม่ได้ส่งมาให้เภสัชกรช่วยทำการค้นหา การให้การบริหารทางเภสัชกรรมได้เพิ่มเติมงานต่างๆ ที่น่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยได้ โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการบริหารทางเภสัชกรรมซึ่งได้แก่ การค้นหา

ปัญหาการใช้ยา การปรับขนาดยา รวมทั้งการให้คำปรึกษาและแนะนำแก่ผู้ป่วย เป็นต้น นั้นสามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉินเมื่อเทียบกับการบริการของเภสัชกรมาตรฐานในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($HR = 9.03, p = 0.042$; $HR = 3.38, p = 0.034$ ตามลำดับ) เมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 1 ปีโดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (Salazar-Ospina *et al.*, 2017) เภสัชกรเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่มีหน้าที่ให้ข้อมูลด้านยาแก่ผู้ป่วยและดูแลผู้ป่วยจิตเวช (Bell *et al.*, 2007) นอกจากนี้ยังสามารถช่วยค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยาและแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์ในการรักษาดีขึ้นพร้อมทั้งช่วยลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยเกิดปัญหาที่เกี่ยวกับยาได้ (Keely, 2002) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา Lamotrigine ครั้งแรก เภสัชกรสามารถช่วยป้องกันปัญหาการได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมตามแนวทางการใช้ยา โดยเป็นผู้ให้ข้อมูลเพื่อให้แพทย์ได้พิจารณาเลือกใช้ขนาดยาที่มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยและแนะนำการปรับขนาดยาอย่างช้าๆ เพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยา นอกจากนี้ยังสามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและดูแลเพื่อให้ทราบค่าเตือนและข้อควรระวังจากการใช้ยาดังกล่าว (Ketter *et al.*, 2006)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับการบริหารทางเภสัชกรรมที่มีต่อปัญหาที่เกี่ยวกับยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยา Lamotrigine ครั้งแรก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยา Lamotrigine ครั้งแรกโดยประเมินปัญหาที่เกี่ยวกับยา รวมถึงการเกิดผื่นแพ้ยาเป็นหลัก

วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อศึกษาผลของการให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยา Lamotrigine ไม่ได้อินเป็นครั้งแรก

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลศรีธัญญา เมื่อวันที่ 5 เมษายน พ.ศ.2561 รหัสโครงการ COA.STY001/2561

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้กำหนดกลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกโรคอารมณ์สองขั้วที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีธัญญาและได้รับการรักษาด้วยยา Lamotrigine เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาระหว่างวันที่ 5 เมษายน ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561 โดยมีเกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าในการวิจัย คือ เป็น

ผู้ป่วยนอกโรคอารมณ์สองขั้วที่รับการรักษาในโรงพยาบาลศรีธัญญาและได้รับยา Lamotrigine เป็นครั้งแรกในช่วงที่การศึกษาวิจัย (ระหว่างวันที่ 5 เมษายน - 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561) สามารถสื่อสารได้อย่างเข้าใจ ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยสมัครใจ และมีอายุระหว่าง 18 - 60 ปี ส่วนเกณฑ์คัดออก คือ มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาในกรณีเคยรักษาโรคทางจิตเวชมาก่อน โดยแปลผลจากการสัมภาษณ์พบว่า ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมาไม่มีการบริหารยาไม่ถึงร้อยละ 80 จากจำนวนผู้ที่ต้องบริหารยาทั้งหมด มีค่าทางห้องปฏิบัติการ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) หรือ total bilirubin ค่าใดค่าหนึ่งมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าจากค่า upper normal limit เป็นหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เกณฑ์ยุติการศึกษา คือ เมื่อผู้ป่วยมีการย้ายไปการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างอ้างอิงจากผลการศึกษาโดย Hurley SC (Hurley, 2002) ซึ่งรายงานอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยา ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจากการใช้ยา Lamotrigine ในขนาดสูง พบอุบัติการณ์ร้อยละ 25.4 และผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่มีการใช้ยา Lamotrigine ด้วยขนาดยาตามที่ได้มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ตามที่ได้มีการกำหนดไว้ของยาพบการเกิดผื่นแพ้ยา คือ ร้อยละ 6.1 การคำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$n/\text{group} = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

โดย n = จำนวนตัวอย่างที่ต้องการศึกษาในแต่ละกลุ่ม
 $Z_{\alpha/2} = 1.96$ โดยกำหนด α = โอกาสที่จะเกิด type I error = 5%, two-sided

$Z_{\beta} = 0.84$ โดยกำหนด β = โอกาสที่จะเกิด type II error = 20%

p_1 = สัดส่วนการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ใช้ยา Lamotrigine แต่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ

p_2 = สัดส่วนการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ใช้ยา Lamotrigine และมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ตามที่ได้มีการกำหนดไว้ของข้อมูลยา Lamotrigine

โดยกำหนดความเชื่อมั่นที่ 95% และ expected power = 80% ดังนั้นขนาดตัวอย่างต่อกลุ่มคือ 52 ราย รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ควรจะเป็น คือ 104 ราย

ขั้นตอนการศึกษา

1. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาด้วย block randomization (block of 4) และมีการสุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาแบบ 1:1

2. ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้รับการดูแลจากเภสัชกรประจำตามมาตรฐานของโรงพยาบาลและกลุ่มศึกษาได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมจากเภสัชกรผู้วิจัย โดยมีรายละเอียด ดังนี้

2.1. การดูแลจากเภสัชกรตามมาตรฐานของโรงพยาบาล คือ การส่งมอบยาและในกรณีที่ได้รับยาผิดเวชชนิดใดก็ตามเป็นครั้งแรก ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำเบื้องต้นในเรื่องของโรค ยา การปฏิบัติตัว เภสัชกรตรวจสอบ ประสานรายการยาและให้ความช่วยเหลือในกรณีที่แพทย์ส่งตัวผู้ป่วยมาให้เภสัชกรค้นหาและจัดการปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา หากพบว่าไม่มีแพ้ยา จะทำการประเมินแพ้ยา เภสัชกรติดสติ๊กเกอร์แพ้ยาลงในเวชระเบียนและออกบัตรแพ้ยาให้ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

2.2. การให้การบริหารทางเภสัชกรรม เภสัชกรผู้วิจัยปฏิบัติเช่นเดียวกับเภสัชกรประจำและได้เพิ่มเติมงานด้านต่าง ๆ ได้แก่ 1) ทำการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยาในผู้ป่วยทุกราย ไม่ได้จำกัดเฉพาะปัญหาที่แพทย์หรือผู้ป่วยแจ้งเภสัชกรเท่านั้น การศึกษาจำแนกปัญหาออกเป็น 7 ด้านตามแนวคิดของ Cipolle RJ และคณะ (Cipolle and Morley, 2012) 2) เภสัชกรผู้วิจัยให้ความรู้แก่ผู้ป่วยสำหรับกลุ่มศึกษา โดยอธิบายตามเอกสารที่จัดทำขึ้นซึ่งครอบคลุมเนื้อหาเกี่ยวกับอาการของโรคอารมณ์ สองขั้ว การปฏิบัติตนสู่ความสำเร็จในการรักษา (เช่น การรับประทานยาตามแพทย์สั่ง การรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง การหยุดใช้สารเสพติด แอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่) ผลข้างเคียงจากยา รวมทั้งการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Lamotrigine การหลีกเลี่ยงปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดผื่นแพ้ยา และมีการให้บัตรคำเตือนการใช้ยา Lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (Hurley, 2002) 3) เภสัชกรผู้วิจัยให้การช่วยเหลือหากว่ามีปัญหาหรือข้อซักถามใดๆ จากผู้ป่วย 4) เภสัชกรผู้วิจัยตรวจทานการปรับขนาดยา Lamotrigine โดยพิจารณาให้เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม ในกรณีที่แพทย์เริ่มต้นให้ยาในขนาดสูงหรือมีการปรับขนาดยาที่เร็วจนเกินไป เภสัชกรผู้วิจัยให้ข้อมูลแก่แพทย์เพื่อให้มีการปรับขนาดยา Lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมตามที่ได้มีการกำหนดไว้โดยบริษัทผู้ผลิตยา (GlaxoSmithKline, 2016) โดยสามารถแยกเป็น 3 ลักษณะ คือ

ลักษณะที่ 1 กรณีที่ไม่ได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ UDP-glycosyltransferase (UGT) ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นยา lamotrigine ที่ 25 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ

ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 50 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 3 และ 4), 100 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 5) จนถึงขนาด 200 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป)

ลักษณะที่ 2 กรณีที่ผู้ป่วยได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UDP-glycosyltransferase (UGT) ได้แก่ยา Efavirenz และ Valproic acid เป็นต้น ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นใช้ยา Lamotrigine ที่ 25 มก./วัน วันเว้นวัน (หรือใช้ในขนาดวันละ 12.5 มก.) ใน 2 สัปดาห์แรก และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา โดยมีขนาดยาเป็นครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่กำหนดให้ในกลุ่มที่ 1

ลักษณะที่ 3 กรณีที่ผู้ป่วยได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ UDP-glycosyltransferase (UGT) ได้แก่ยา Carbamazepine และยา Phenytoin ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นใช้ยา Lamotrigine ที่ 50 มก./วัน ใน 2 สัปดาห์แรก และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา โดยจะมีขนาดยาเป็นสองเท่าของขนาดยาที่กำหนดให้ในกลุ่มที่ 1

3. การค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยา (drug-related problems) ซึ่งได้จำแนกปัญหาออกเป็น 7 ด้านตามแนวคิดของ Cipolle RJ และคณะ (Cipolle and Morley, 2012) โดยมีรายละเอียด 7 ด้าน ด้านที่ 1 คือ การได้รับยาที่ไม่จำเป็น ซึ่งมีลักษณะต่างๆ ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมในขณะนั้น, ยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมในขณะนั้น, ผู้ป่วยรับยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อรักษาภาวะที่สามารถใช้ยาชนิดเดียวได้, ปัญหาผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การใช้ยา, ผู้ป่วยได้รับยาเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดอื่น ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถหลีกเลี่ยงได้และการใช้ยาในทางที่ผิด, การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่จนทำให้เกิดปัญหาทางด้านยาและสุขภาพ ปัญหาที่เกี่ยวกับยาด้านที่ 2 คือ การได้รับยาเพิ่มเติม ซึ่งมีลักษณะต่างๆ ได้แก่ เพื่อรักษาอาการหรือภาวะที่เกิดขึ้นใหม่, เพื่อป้องกันอาการหรือการกลับเป็นซ้ำของโรคและเพื่อเสริมฤทธิ์กับยาเดิมที่ใช้อยู่เพื่อให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ปัญหาที่เกี่ยวกับยาด้านที่ 3 คือ มีการใช้ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพต่อโรคที่เป็น ซึ่งมีลักษณะต่างๆ ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับข้อบ่งชี้, รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ไม่เหมาะสมสำหรับการบริหารยาแก่ผู้ป่วยและใช้ยาที่เป็นข้อห้ามแก่ผู้ป่วย ปัญหาที่เกี่ยวกับยาด้านที่ 4 คือ การได้รับขนาดยาน้อยเกินไป ซึ่งมีลักษณะต่างๆ ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไปที่จะให้ผลตอบสนองทางการรักษาได้, ระยะห่างระหว่างมื้อยานานเกินไปที่จะทำให้เกิดการตอบสนองที่ต้องการ, ระยะเวลาก่อนได้รับยาในการ

รักษาสันเกินไปที่จะทำให้เกิด ผลการรักษา, รูปแบบและวิถีทางในการบริหารยาที่ไม่เหมาะสมและเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยา หรือยา-อาหาร ทำให้ลดปริมาณยาที่จะออกฤทธิ์ได้ ปัญหาที่เกี่ยวกับยาต้านที่ 5 คือ การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีลักษณะต่าง ๆ ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยได้รับทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ, ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงควรเลือกยาที่ปลอดภัยกว่าสำหรับผู้ป่วย, เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยา หรือยา-อาหาร ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับและผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาที่ได้รับ ปัญหาที่เกี่ยวกับยาต้านที่ 6 คือ การได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป ซึ่งมีลักษณะต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูงเกินไป, ระยะห่างระหว่างมื้อยาสันเกินไปทำให้ยาเกิดการสะสม, ระยะเวลาการได้รับยานานเกินไปและเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยา หรือยา-อาหาร ทำให้เกิดพิษจากยาที่ได้รับ

4. การนับช่วงเวลาของการศึกษานี้ แบ่งเป็น ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา 2 – 6 สัปดาห์ และ 8 – 12 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine ซึ่งจะเป็นไปตามช่วงเวลาที่แพทย์ได้นัดผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเพื่อติดตามอาการเป็นระยะ ๆ

- ณ จุดเริ่มต้นการศึกษาหรือ baseline คือ ครั้งที่แพทย์เริ่มจ่ายยา Lamotrigine ให้กับผู้ป่วย โดยภายหลังจากที่พบแพทย์แล้วก็จะได้พบกับเภสัชกรผู้วิจัย (กลุ่มศึกษา) หรือเภสัชกรประจำ (กลุ่มควบคุม)

- 2 – 6 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine คือ ครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดเพื่อติดตามอาการ ซึ่งผู้ป่วยได้รับประทานยา Lamotrigine มาเป็นระยะเวลาประมาณ 2 – 6 สัปดาห์แล้ว

- 8 – 12 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine คือ ครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดเพื่อติดตามอาการ ซึ่งผู้ป่วยได้รับประทานยา Lamotrigine มาเป็นระยะเวลาประมาณ 8 – 12 สัปดาห์แล้ว

5. การให้การบริบาลทางเภสัชกรรม ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมจากเภสัชกรผู้วิจัยจำนวน 2 ครั้ง ได้แก่ ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา (baseline) และ 2 – 6 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine

6. การประเมินผลลัพธ์การรักษา เภสัชกรผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อประเมินผลลัพธ์การศึกษา ได้แก่ ปัญหาเกี่ยวกับยา และการเกิดผื่นแพ้ยา

6.1 ปัญหาเกี่ยวกับยา การค้นหาปัญหาเกี่ยวกับยาจะเป็นการค้นหาปัญหาจากยาทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับไม่ใช่เฉพาะ

ยา Lamotrigine โดยจะทำการค้นหาปัญหาที่ baseline และที่ 8 – 12 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine (ผู้ป่วยได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมครบ 2 ครั้งแล้ว)

6.2 การเกิดผื่นแพ้ยา ในการประเมินการเกิดผื่นแพ้ยา เภสัชกรผู้วิจัยมีการซักถามในทุกครั้งที่ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ หรือโดยผู้ป่วยมีการแจ้งกับเภสัชกรผู้วิจัยหรือเภสัชกรประจำ เมื่อพบว่ามีการเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นโดยการโทรศัพท์แจ้งหรือมาที่โรงพยาบาลเมื่อเกิดผื่นแพ้ยา

6.3 ค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยา

เครื่องมือ

ปัญหาเกี่ยวกับยา (drug-related problems) ตามแนวคิดของ Cipolle RJ และคณะ (Cipolle and Morley, 2012) ทำการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล ในการประเมินการเกิดผื่นแพ้ยา ผู้วิจัยใช้ Naranjo algorithm เพื่อประเมินการเกิดผื่นแพ้ยา นอกจากนี้ยังมีเอกสารเพื่อให้ความรู้สำหรับกลุ่มทดลอง โดยมีรายละเอียดคือ ลักษณะอาการของโรคอารมณ์สองขั้ว การรักษาผลข้างเคียงจากยา Lamotrigine การเกิดผื่นแพ้ยา การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ การหลีกเลี่ยงปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดผื่นแพ้ยา การรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง และการปฏิบัติตามสู่ความสำเร็จในการรักษาและบัตรคำเตือนการใช้ยา Lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 22 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) คำนวณค่าทางสถิติ (p) น้อยกว่า 0.05 โดยมีรายละเอียด ของสถิติที่ใช้ของข้อมูลต่าง ๆ ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลด้านการใช้ยา

ข้อมูลตัวแปรกลุ่ม ได้แก่ เพศ ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา ผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง ผู้ป่วยที่ได้รับยา Valproic acid แสดงโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบของความถี่ (ร้อยละ) และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยสถิติ Chi-square test

ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช ขนาดยา Lamotrigine เมื่อเริ่มต้นการรักษาและขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงระยะเวลาดูแลที่ 8-12 สัปดาห์ ขนาดยา Valproic acid แสดงโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบน

มาตรฐาน (standard deviation, SD) และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยสถิติ Mann-Whitney U test

ส่วนที่ 2 ปัญหาเกี่ยวกับยา

2.1 จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยา

ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยาที่พบได้ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งทำการประเมินที่ baseline และที่ 8-12 สัปดาห์ แสดงโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปของค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยสถิติ Mann-Whitney U test และทำการเปรียบเทียบข้อมูลภายในกลุ่มของแต่ละกลุ่ม (เปรียบเทียบระหว่างที่ baseline และที่ 8-12 สัปดาห์) โดยสถิติ Wilcoxon signed rank test

2.2 ประเภทของปัญหาเกี่ยวกับยาและร้อยละของการรับประทานยาที่ baseline และที่ 8-12 สัปดาห์

ตัวแปรกลุ่ม ได้แก่ ปัญหาเกี่ยวกับยาแต่ละด้านแสดงโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปของค่าเฉลี่ย (ร้อยละ) และเปรียบเทียบที่ baseline และที่ 8-12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Chi-square test และทำการเปรียบเทียบภายในแต่ละกลุ่มโดยสถิติ Chi-square test

ตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ ร้อยละของการรับประทานยาแสดงโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) และเปรียบเทียบ baseline และที่ 8-12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test และทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่มของแต่ละกลุ่มโดยสถิติ Wilcoxon signed rank test

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย

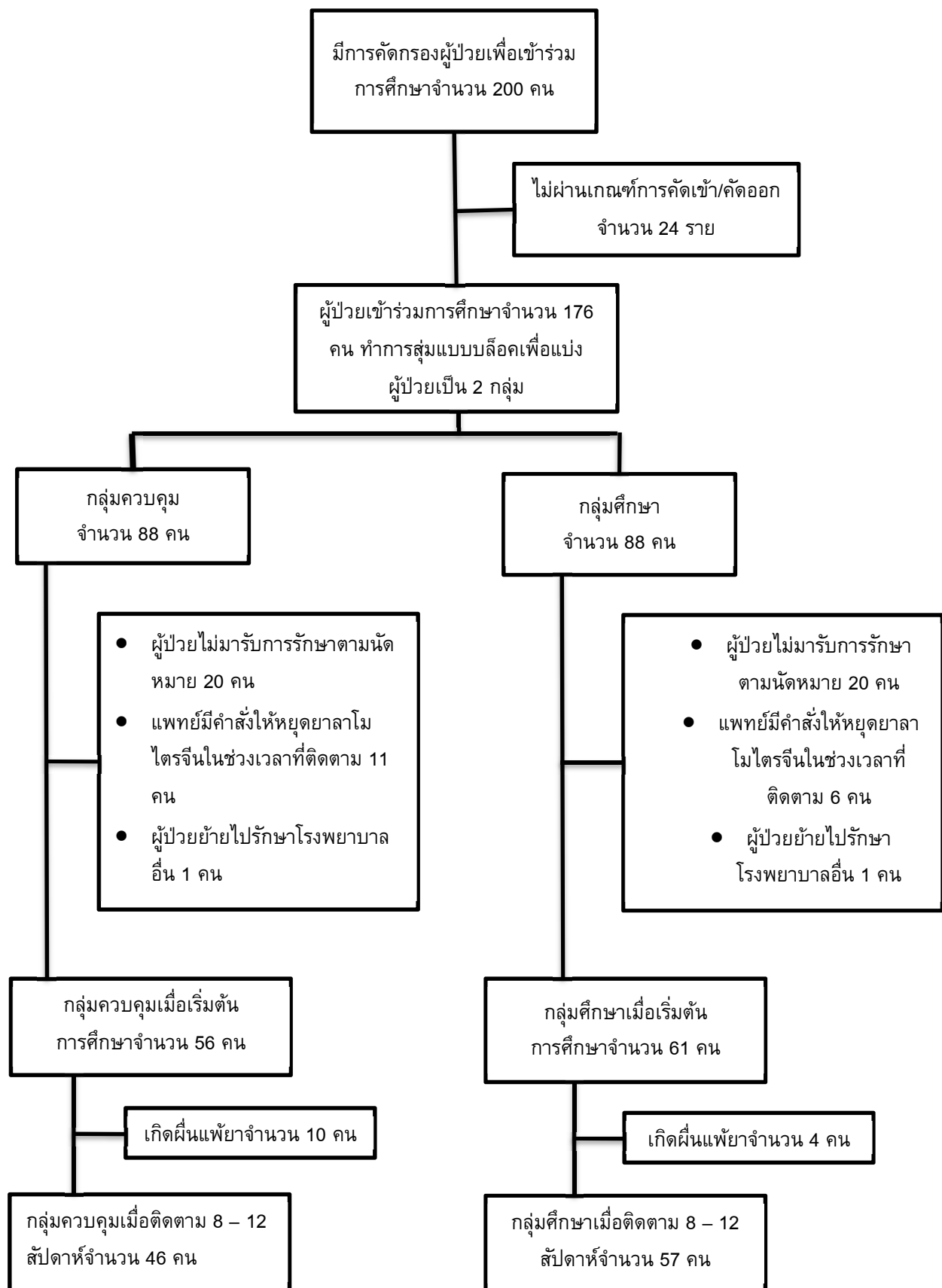
การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการวิจัย ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา (baseline) จำนวน 117 ราย ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าที่ได้มีการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคือ 176 ราย ทั้งนี้เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถอยู่จนครบระยะเวลาการศึกษาเนื่องจากเหตุแพ้ยามีจำนวน 59 ราย (กลุ่มควบคุม 32 ราย กลุ่มศึกษา 27 ราย) โดยมีสาเหตุ คือ 1. ผู้ป่วยไม่มารับการรักษาตามนัด 2. แพทย์มีคำสั่งให้หยุดใช้ยา Lamotrigine 3. ผู้ป่วยย้ายการรักษาไปยังโรงพยาบาลอื่น และ 4. ผู้ป่วยเสียชีวิตดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนั้นจึงได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูล ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา (baseline) จากผู้ป่วย 117 ราย (กลุ่มควบคุม 56 รายและกลุ่มศึกษา 61

ราย) และสำหรับผู้ป่วย ณ 8-12 สัปดาห์นั้น เนื่องจากเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นในผู้ป่วย 14 ราย จึงทำให้ต้องหยุดใช้ยา Lamotrigine และทำให้เหลือผู้ป่วยที่สามารถติดตาม ณ 8-12 สัปดาห์ได้ 103 ราย (กลุ่มควบคุม 46 ราย และกลุ่มศึกษา 57 ราย)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 117 ราย (กลุ่มควบคุม 56 รายและกลุ่มศึกษา 61 ราย) คือ อายุเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 32.0 (9.7) ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 23.1 (5.0) กิโลกรัม/เมตร² ผู้ป่วยเพศชาย 27 ราย (ร้อยละ 23.08) เพศหญิง 90 ราย (ร้อยละ 76.92) สูบบุหรี่ 16 ราย (ร้อยละ 13.7) ดื่มแอลกอฮอล์ 42 ราย (ร้อยละ 35.90) ค่าเฉลี่ยจำนวนรายการยาจิตเวชที่ผู้ป่วยได้รับ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 3.99 (1.58) รายการ/คน โดยมีการใช้ยาในกลุ่มต่างๆ เช่น ยาที่ทำให้อารมณ์สงบ (เช่น Valproic acid, Topiramate), ยาด้านเศร้า (เช่น Sertraline, Fluoxetine), ยากลากังวล (เช่น Clonazepam, Lorazepam), ยาด้านโรคจิต (เช่น Risperidone, Quetiapine) โดยพบว่าผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) รับประทานยาในกลุ่มที่ทำให้อารมณ์สงบ, ร้อยละ 44.4 รับประทานยากลากังวล, ร้อยละ 29.1 รับประทานยาด้านโรคจิต และร้อยละ 28.2 รับประทานยาด้านเศร้า จากการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาในด้านของข้อมูลทั่วไปและข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา Lamotrigine และ Valproic acid พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นข้อมูลในด้านของระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช ($p=0.002$) จำนวนผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง ($p=0.012$) และขนาดยา Lamotrigine ที่ได้รับในครั้งแรกหรือเมื่อเริ่มต้นการรักษา ($p=0.028$) ดังแสดงในตารางที่ 1 สำหรับประวัติแพ้ยา พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มยากันชัก แต่เป็นการแพ้ยาและสารเคมีชนิดอื่น ๆ เช่น Ibuprofen, Mefenamic acid, Paracetamol, Spiramycin, Sulfonamide, Penicillin, Doxycycline, Diclofenac, Orphenadrine, Tranexamic acid

2. ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมเทียบกับการดูแลตามมาตรฐานของโรงพยาบาลต่อการเกิดปัญหาที่เกี่ยวกับยา (drug related problem, DRP)

การค้นหาค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยา (drug related problem, DRP) ทำโดยการค้นหาจากยาทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับและทำการค้นหา ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา (baseline) และ 8 – 12 สัปดาห์หลังการใช้ยา Lamotrigine ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ



รูปที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	กลุ่มควบคุม (n=56)	กลุ่มศึกษา (n=61)	p-value ¹
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย (SD)	33.5 (10.3)	30.7 (8.9)	0.135
น้ำหนัก, กก., ค่าเฉลี่ย (SD)	63.9 (18.0)	60.5 (13.1)	0.432
ส่วนสูง, เมตร, ค่าเฉลี่ย (SD)	1.6 (0.8)	1.6 (0.7)	0.219
BMI, กก./เมตร ² , ค่าเฉลี่ย (SD)	23.6 (5.7)	22.7 (4.2)	0.552
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			0.177
-ชาย	16 (28.6)	11 (18.0)	
-หญิง	40 (71.4)	50 (82.0)	
จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา, จำนวน (ร้อยละ)	3 (5.4)	9 (14.8)	0.094
ระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช, เดือน, ค่าเฉลี่ย (SD)	30.1 (36.2)	10.5 (20.1)	0.002
จำนวนผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง, จำนวน (ร้อยละ)	39 (69.6)	54 (88.5)	0.012
ขนาดยา Lamotrigine เมื่อเริ่มต้นการรักษา, มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	24.6 (7.5)	21.5 (5.7)	0.028
(ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	(12.5-50.0)	(12.5-25.0)	
ขนาดยา lamotrigine สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงระยะเวลาติดตาม	62.9 (48.7)	72.1 (43.0)	0.065
8 - 12 สัปดาห์, มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	(12.5-250.0)	(12.5-250.0)	
(ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)			
จำนวนผู้ป่วยที่ได้ Valproic acid, จำนวน (ร้อยละ)	29 (51.8)	24 (39.3)	0.177
ขนาดยา Valproic acid, มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	451.7 (202)	370.8 (201)	0.432
(ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)	(200-1000)	(200-1000)	

1: การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test, การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาและร้อยละการรับประทานครบถ้วนระหว่างกลุ่มควบคุม (56 ราย) และกลุ่มศึกษา (61 ราย) จากการประเมินที่ baseline

รายการปัญหา	ความถี่ (ร้อยละ)		
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	p-value ^{1,2}
จำนวนผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็น	23 (41.1)	28 (45.9)	0.599
จำนวนผู้ป่วยสมควรได้รับยาเพิ่มเติม	6 (10.7)	10 (16.4)	0.372
จำนวนผู้ป่วยมีการใช้ยาไม่มีประสิทธิภาพ	0	0	-
จำนวนผู้ป่วยเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	48 (85.7)	50 (82.0)	0.583
จำนวนผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่น้อยเกินไป	0	0	-
จำนวนผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป	23 (41.1)	3 (4.9)	< 0.001
จำนวนผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ^ก	32 (57.1)	35 (57.4)	0.980
ค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานครบถ้วน ^ข (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	95.0 (7.5)	95.0 (7.5)	1.000

ก: ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา คือ ผู้ป่วยที่สามารถรับประทานครบทุกมื้อตามแพทย์สั่ง

ข: ร้อยละการรับประทานครบถ้วน คือ ร้อยละของจำนวนมื้อที่ผู้ป่วยรับประทานครบถ้วนต่อจำนวนมื้อทั้งหมดที่ผู้ป่วยต้องรับประทานครบถ้วนตามแพทย์สั่ง

1: การเปรียบเทียบร้อยละจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

2: การเปรียบเทียบร้อยละการรับประทานครบถ้วนระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test



ตารางที่ 3 เปรียบเทียบจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องยาและร้อยละการรับประทันยา ระหว่างกลุ่มควบคุม (46 ราย) และกลุ่มศึกษา (57 ราย) จากการประเมินที่ 8 - 12 สัปดาห์

รายการปัญหา	ความถี่ (ร้อยละ)		
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	p-value ^{1,2}
จำนวนผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็น	12 (25.5)	8 (14.0)	0.139
จำนวนผู้ป่วยสมควรได้รับยาเพิ่มเติม	5 (10.6)	6 (10.5)	0.763
จำนวนผู้ป่วยมีการใช้ยาไม่มีประสิทธิภาพ	0	0	-
จำนวนผู้ป่วยเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	45 (95.7)	54 (94.7)	0.824
จำนวนผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่น้อยเกินไป	0	0	-
จำนวนผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป	0 (0)	0 (0)	-
จำนวนผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ^a	27 (57.4)	40 (70.2)	0.177
ค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทันยา ^b (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	94.9 (7.7)	97.0 (6.1)	0.261

ก: ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา คือ ผู้ป่วยที่สามารถรับประทานยาครบทุกมื้อตามแพทย์สั่ง

ข: ร้อยละการรับประทันยา คือ ร้อยละของจำนวนมื้อที่ผู้ป่วยรับประทานยาจริงต่อจำนวนมื้อทั้งหมดที่ผู้ป่วยต้องรับประทานยาตามแพทย์สั่ง

1: การเปรียบเทียบร้อยละจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องยา ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

2: การเปรียบเทียบร้อยละการรับประทันยา ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test

การประเมินหา DRP ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษา

DRP ที่พบได้ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ได้แก่

1) “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” 2) “สมควรได้รับยาเพิ่มเติม” 3) “เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์” 4) “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” 5) “ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา” แต่ไม่พบปัญหา “มีการใช้ยาไม่มีประสิทธิภาพ” และ “ได้รับขนาดยาที่น้อยเกินไป” ดังแสดงในตารางที่ 2 จากการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่พบปัญหาในแต่ละ DRP พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นปัญหา “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” ที่พบในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทั้งนี้ปัญหา “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับยา Lamotrigine เท่านั้น ไม่ได้เกิดจากยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับโดยในกลุ่มควบคุมพบ 23 ราย (ร้อยละ 41.1) และในกลุ่มศึกษาพบ 3 ราย (ร้อยละ 4.9) ทั้งนี้การพบได้ 3 รายเกิดจากเภสัชกรผู้วิจัยพบมีปัญหานี้ได้ตั้งแต่แรกในผู้ป่วย 6 ราย และได้ทำการปรึกษาแพทย์เพื่อปรับขนาดยา ซึ่งแพทย์ได้ทำการเปลี่ยนแปลงขนาดยาในผู้ป่วย 3 ราย ขณะที่แพทย์ยังคงยืนยันการใช้ยาในขนาดเดิม จำนวน 3 ราย ดังนั้นจึงได้นับจำนวน DRP ของกลุ่มศึกษาว่ามีจำนวน 3 ราย ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และหากเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่าง 6 ราย และ 23 ราย ก็มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

การประเมินหา DRP ณ 8 – 12 สัปดาห์หลังการใช้ยา Lamotrigine

การประเมิน DRP ที่ 8 – 12 สัปดาห์ ก็ยังคงพบ DRP ต่างๆ ได้เช่นเดียวกับที่พบได้ใน baseline และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบในแต่ละ DRP ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 3

การเปลี่ยนแปลงของจำนวนปัญหาเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง DRP ณ 8 – 12 สัปดาห์หลังการใช้ยา Lamotrigine และ baseline จำนวน DRP โดยเฉลี่ยที่พบในผู้ป่วยแต่ละรายลดลงจากที่พบ ณ baseline โดยกลุ่มควบคุมลดลงจาก 3.1 ± 1.0 เป็น 2.6 ± 1.0 ปัญหา ($p = 0.01$) และกลุ่มศึกษาลดลงจาก 2.9 ± 1.0 เป็น 2.2 ± 0.9 ปัญหา ($p < 0.001$) และหากพิจารณาในแต่ละ DRP พบว่า DRP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” และ “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” โดย DRP “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ในกลุ่มควบคุมลดลงจากร้อยละ 40.4 เป็นร้อยละ 25.5 ($p = 0.016$) และกลุ่มศึกษาลดลงจากร้อยละ 45.6 เป็นร้อยละ 14.0 ($p < 0.001$) สำหรับ DRP “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” ในกลุ่มควบคุมลดลงจากร้อยละ 36.2 เป็นร้อยละ 0 ($p < 0.001$) และกลุ่มศึกษาลดลงจากร้อยละ 3.5 เป็นร้อยละ 0 ($p < 0.001$) (ตารางที่ 4)

ปัญหา “เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา” (ตารางที่ 4)

สำหรับ DRP “เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา” พบว่ามีจำนวนเพิ่มขึ้นในทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 87.2 เป็นร้อยละ 95.7 ($p = 0.219$) และในกลุ่มศึกษาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 80.7 เป็นร้อยละ 94.7 ($p = 0.039$) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการประเมิน ณ baseline ซึ่งผู้ป่วยยังไม่ได้รับประทานยา Lamotrigine ได้แก่ ง่วงซึม เหนื่อย ตาพร่า มือสั่น คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย น้ำหนักเพิ่ม และอาการไม่พึงประสงค์เมื่อประเมินที่ 8 – 12 สัปดาห์หลังการรับประทานยา Lamotrigine ได้แก่ อาการต่างๆ ดังที่พบได้ใน baseline และมีอาการอื่นๆ เพิ่มเติม ได้แก่ ผม่วง น้ำนมไหล ท้องผูก ขาดประจำเดือน ผุดลุกผุดนั่ง รู้สึกหงุดหงิดได้ง่าย และวิตกกังวล สำหรับการเกิดผื่นแพ้ยาจะไม่ได้นับรวมใน DRP

ข้อนี้ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาจะหยุดการให้ยา Lamotrigine ไปก่อนที่จะรับประทานยาได้ถึง 8 – 12 สัปดาห์ (รายละเอียดดังแสดงในหัวข้อการเกิดผื่นแพ้ยา)

ความร่วมมือในการใช้ยา

การประเมินความร่วมมือในการใช้ยา พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้ง 2 กลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติโดยกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 48.9 เป็นร้อยละ 57.4 ($p = 0.424$) และในกลุ่มศึกษาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 59.6 เป็นร้อยละ 70.2 ($p = 0.327$) แต่การประเมินด้วยค่าเฉลี่ยร้อยละของการรับประทานยา พบว่าในกลุ่มศึกษามีค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 95.0 เป็นร้อยละ 97.6 ($p = 0.041$) ขณะที่กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 94.4 เป็นร้อยละ 94.9 ($p = 0.540$)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องยาและร้อยละการรับประทานยาระหว่าง baseline และ 8 - 12 สัปดาห์ภายในกลุ่มของกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา (เปรียบเทียบภายในของแต่ละกลุ่ม)

รายการปัญหา	จำนวน (ร้อยละ) การประเมินที่ baseline	จำนวน (ร้อยละ) การประเมินที่ 8-12 สัปดาห์	p-value ^{1,2}
ได้รับยาที่ไม่จำเป็น			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	19 (40.4)	12 (25.5)	0.016
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	26 (45.6)	8 (14.0)	< 0.001
สมควรได้รับยาเพิ่มเติม			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	5 (10.6)	5 (10.6)	1.000
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	10 (17.5)	6 (10.5)	0.125
มีการใช้ยาไม่มีประสิทธิภาพ			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	0	0	-
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	0	0	-
เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	41 (87.2)	45 (95.7)	0.219
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	46 (80.7)	54 (94.7)	0.039
ได้รับขนาดยาที่น้อยเกินไป			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	0	0	-
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	0	0	-
ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	17 (36.2)	0	< 0.001
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	2 (3.5)	0	< 0.001
ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ^ก			
กลุ่มควบคุม (47 ราย)	23 (48.9)	27 (57.4)	0.424
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	34 (59.6)	40 (70.2)	0.327



ตารางที่ 4 เปรียบเทียบจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องยาและร้อยละการรับประทานครบระหว่าง baseline และ 8 - 12 สัปดาห์ภายในกลุ่มของกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา (เปรียบเทียบภายในของแต่ละกลุ่ม) (ต่อ)

รายการปัญหา	จำนวน (ร้อยละ) การประเมินที่ baseline	จำนวน (ร้อยละ) การประเมินที่ 8-12 สัปดาห์	p-value ^{1,2}
ค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานครบ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
กลุ่มควบคุม (46 ราย)	94.4 (7.6)	94.9 (7.7)	0.540
กลุ่มศึกษา (57 ราย)	95.0 (7.5)	97.0 (6.1)	0.041

ก: ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา คือ ผู้ป่วยที่สามารถรับประทานครบทุกมื้อตามแพทย์สั่ง

ข: ร้อยละการรับประทานครบ คือ ร้อยละของจำนวนมื้อที่ผู้ป่วยรับประทานครบต่อจำนวนมื้อทั้งหมดที่ผู้ป่วยต้องรับประทานครบตามแพทย์สั่ง

1: การเปรียบเทียบร้อยละจำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องยาระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

2: การเปรียบเทียบร้อยละการรับประทานครบระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test

การเกิดผื่นแพ้ยา

สำหรับการเกิดผื่นแพ้ยา พบในผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 11.97) ทั้งนี้เป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 10 ราย (ร้อยละ 17.9) ซึ่งมากกว่าที่พบได้จากในกลุ่มศึกษา ที่มี 4 ราย (ร้อยละ 6.6) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) สำหรับข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Lamotrigine ของผู้ป่วย 14 รายที่เกิดผื่นแพ้ยาแสดงในตารางที่ 5 พบว่าเป็นเพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85.7) อายุเฉลี่ย 28.7 (9.2) ปี มีระยะเวลาการรับประทานครบเฉลี่ย 560.1 (654.1) วัน ขนาดยา Lamotrigine ที่รับประทานครบโดยเฉลี่ย 28.6 (12.4) มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยมีระยะเวลาการใช้ยา Lamotrigine เฉลี่ย 18.8 (17.5) วัน ก่อนที่จะเกิดผื่นแพ้ยา และระยะเวลาที่เกิดผื่นแล้วกลับมาพบแพทย์เฉลี่ย 44.1 (33.8) ชั่วโมง สำหรับการได้รับยา lamotrigine ร่วมกับ Valproic acid ในกลุ่มควบคุมพบว่ามี 5 ราย และการใช้ยาก่อนนั้น ทั้ง 5 รายก็ไม่ได้มีการปรับการใช้ยาให้เป็นไปตามแนวทางการใช้ยา สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามี 2 รายที่มีการใช้ยาก่อนและมีการปรับขนาดยาเป็นไปตามแนวทางการใช้ยาทุกราย

ชนิดของผื่นแพ้ยาที่พบได้แก่ Photosensitivity (ร้อยละ 0.85), Angioedema (ร้อยละ 0.85), Erythema multiforme (ร้อยละ 1.71), Urticaria (ร้อยละ 1.71), Maculopapular rash (MP) (ร้อยละ 5.14) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS) (ร้อยละ 1.71) โดยผู้ป่วยเหล่านี้ได้หยุดใช้ยาภายหลังจากที่เกิดผื่น และในบางรายได้รับการรักษาด้วย Antihistamine และ/หรือ Corticosteroid แต่ผู้ป่วยที่เกิด SJS ได้รับการดูแลในเบื้องต้นและได้รับการส่งตัวไปยังโรงพยาบาลศูนย์เพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป การประเมินผื่นแพ้ยาได้ใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีคะแนนอยู่ในช่วง 5-8 ซึ่งเป็นระดับ Probable หรือน่าจะใช้อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา Lamotrigine ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับบัตระบุนถึงการแพ้ยา Lamotrigine ติดตัวเพื่อแจ้งให้แพทย์ทราบต่อไป และได้ลงข้อมูลการแพ้ยาไว้ในเวชระเบียนของผู้ป่วย

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะของผื่นและการประเมินการปรับขนาดยา Lamotrigine

กลุ่ม	No	Onset การเกิดผื่น	Dose ยาที่เกิดผื่น	การใช้/ไม่ใช้ยา Valproic acid ร่วมกัน	การปรับขนาดยาตาม คำแนะนำการใช้ยา	ชนิดผื่น
กลุ่มควบคุม	1	9 วัน	25 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	ถูกต้อง	Photosensitivity
	2	8 ชั่วโมง	25 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	ถูกต้อง	Urticaria
	3	5 ชั่วโมง	50 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	สูงเกินไป	Urticaria
	4	23 วัน	25 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	ถูกต้อง	MP Rash
	5	20 วัน	25 mg/day	ใช้ร่วม	สูงเกินไป	MP Rash

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะของผื่นและการประเมินการปรับขนาดยา Lamotrigine (ต่อ)

กลุ่ม	No	Onset การเกิดผื่น	Dose ยาที่เกิดผื่น	การใช้/ไม่ใช้ยา Valproic acid ร่วมกัน	การปรับขนาดยาตาม คำแนะนำการใช้ยา	ชนิดผื่น
กลุ่มควบคุม	6	9 วัน	25 mg/day	ใช้ร่วม	สูงเกินไป	MP Rash
	7	63 วัน	50 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	สูงเกินไป	MP Rash
	8	35 วัน	25 mg/day	ใช้ร่วม	สูงเกินไป	Erythema multiforme
	9	16 วัน	50 mg/day	ใช้ร่วม	สูงเกินไป	SJS
	10	8 วัน	25 mg/day	ใช้ร่วม	สูงเกินไป	SJS
กลุ่มศึกษา	11	7 วัน	25 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	ถูกต้อง	Angioedema
	12	12 วัน	25 mg/day	ไม่ใช้ร่วม	ถูกต้อง	MP Rash
	13	16 วัน	12.5 mg/day	ใช้ร่วม	ถูกต้อง	MP Rash
	14	43 วัน	12.5 mg/day	ใช้ร่วม	ถูกต้อง	Erythema multiforme

MP rash: Maculopapular rash

SJS: Steven Johnson syndrome

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้ ได้ทำการศึกษาถึงผลของการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วยยา Lamotrigine เป็นครั้งแรก ซึ่งการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมมีงานเพิ่มมากขึ้นกว่าการให้การบริการตามปกติ ได้แก่ 1) ทำการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในผู้ป่วยทุกราย ไม่ได้จำกัดเฉพาะปัญหาที่แพทย์หรือผู้ป่วยแจ้งเภสัชกรเท่านั้น 2) มีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยตามเอกสารที่จัดทำขึ้น 3) ให้การช่วยเหลือหากว่ามีปัญหาหรือข้อซักถามใดๆ จากผู้ป่วย และ 4) ตรวจทานขนาดยา Lamotrigine ให้เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม และปรึกษาแพทย์เพื่อให้มีการปรับขนาดยาหากพบว่าไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยา โดยมีผลลัพธ์การศึกษา คือ ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug related problem, DRP) ของยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ และการเกิดผื่นแพ้ยาจากการได้รับยา Lamotrigine การอภิปรายผลการศึกษาจะได้แยกเป็นประเด็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา และประเด็นที่เกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยาจากการได้รับยา Lamotrigine

จากการศึกษานี้การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมสามารถลดจำนวนปัญหา “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ระบุถึง “เกิดอาการไม่พึงประสงค์” เพิ่มขึ้นและเพิ่มค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทายตามแพทย์สั่ง ขณะที่การให้การบริการตามมาตรฐานของโรงพยาบาลพบในด้านการลดจำนวนปัญหา “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” เท่านั้น สำหรับปัญหา “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ที่พบได้ในทั้ง 2 กลุ่ม เกิดจากผู้ป่วยมีการรับประทายยา

แก่แพทย์หลายชนิดร่วมกัน การใช้ยาลดความอ้วนโดยไม่ได้อยู่ในการดูแลของแพทย์ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ หรือการใช้สารเสพติด ซึ่งจากการติดตามที่ 8 - 12 สัปดาห์หลังการใช้ยา ผู้ป่วยมีปัญหาด้านนี้ลดลง เพราะได้ปฏิบัติตามคำแนะนำของเภสัชกรผู้วิจัย (กลุ่มศึกษา) และเภสัชกรประจำ (กลุ่มควบคุม) จึงทำให้ปัญหา “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” ได้รับการแก้ไขและพบในจำนวนที่ลดลง รวมทั้งการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม เภสัชกรผู้วิจัยจะได้อธิบายถึงผลของแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ หรือการใช้สารเสพติด ในแง่ผลกระทบต่อโรคทางจิตเวชที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ และประโยชน์ต่อสุขภาพโดยรวมที่เกิดขึ้นต่อผู้ป่วยหากผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้สารต่างๆ เหล่านั้นได้ (จากเอกสารที่จัดทำขึ้นในหัวข้อการปฏิบัติตนสู่ความสำเร็จในการรักษา)

สำหรับปัญหา “เกิดอาการไม่พึงประสงค์” ที่กลุ่มศึกษาระบุอาการได้มากขึ้นจากการประเมินที่ 8 - 12 สัปดาห์หลังได้รับยา Lamotrigine อาจจะมีมีความเกี่ยวข้องกับขนาดยา Lamotrigine ของกลุ่มศึกษาที่มีแนวโน้มสูงกว่าขนาดยาของกลุ่มควบคุม (ขนาดยาโดยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษา คือ 62.5 (± 42.6) มก./วัน และ 53.5 (± 50.0) มก./วัน ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ($p = 0.091$) ตามลำดับ) และอาจจะมีมีความเกี่ยวข้องกับการมีความสัมพันธ์ที่ติระหว่างผู้ป่วยและเภสัชกรผู้วิจัยในการที่ผู้ป่วยได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการแจ้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับตนเอง สำหรับลักษณะของอาการไม่พึง

ประสงค์ที่พบได้ในผู้ป่วยทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ภายหลังจากที่มีการใช้ยา Lamotrigine ประมาณ 8 – 12 สัปดาห์ ก็มีความสอดคล้องกับการรายงานโดย Calabrese JR และคณะ (Calabrese JR *et al.*, 2008) ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เช่น ปวดศีรษะ, อ่อนเพลีย, ง่วงซึม, ตาพร่า, ปากแห้ง, ท้องเสีย, คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องผูก, น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานโดย Biton และคณะ (Biton *et al.*, 2013) ที่รายงาน คือ คลื่นไส้, ปวดศีรษะและนอนไม่หลับ

นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยได้รับยา Lamotrigine ร่วมกับยาจิตเวชอื่นๆ ก็อาจจะทำให้มีการเสริมฤทธิ์ในด้านของอาการไม่พึงประสงค์ได้ ดังที่เคยมีการรายงานว่ายาลามอทริจีน ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดอาการเวียนศีรษะและเดินเซเมื่อได้รับยา Carbamazepine (Betts *et al.*, 1991; Biton *et al.*, 2013; Hurley, 2002; Richens, 1994; Willmore and Messenheimer, 1997) หรือการใช้ยา Lamotrigine ร่วมกับยา Valproic acid สามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร, ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, นอนไม่หลับ, หูแว่ว, ประสาทหลอน, ภาวะตับอักเสบ และภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติได้ (Faught *et al.*, 1999) สำหรับปัญหา “ให้ความร่วมมือในการใช้ยา” จากการประเมิน ณ 8-12 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับยา พบจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้ง 2 กลุ่ม แต่จากการประเมินด้วยค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยาตามแพทย์สั่ง ในกลุ่มศึกษาพบว่ามีความเฉลี่ยดังกล่าวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการให้บริบาลทางเภสัชกรรมที่เภสัชกรผู้วิจัยได้มีเวลาพูดคุยกับผู้ป่วยและได้บอกถึงความสำคัญของการรับประทานยาตามแพทย์สั่ง ข้อมูลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาโดย ญัฐพล สัมประสิทธิ์ และวิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์ (Samprasit and Thavornwattanayong, 2019) ที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อศึกษากิจกรรม องค์ประกอบ และผลลัพธ์ของการบริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยจิตเวช 4 กลุ่ม ได้แก่ จิตเภท, อารมณ์แปรปรวนสองขั้ว, ซึมเศร้า และวิตกกังวลเปรียบเทียบกับ การจ่ายยาปกติ ผลการศึกษา พบว่าการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม (ซึ่งประกอบด้วย การค้นหาปัญหา, การแก้ไขปัญห และ การติดตามป้องกันปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา) มีแนวโน้มทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการจ่ายยาปกติ และ การศึกษาโดย ฐิตินันท์ ภูพานันท์ และ คณะ (Kupapan *et al.*, 2014) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคซึมเศร้า เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่า การใช้หลายวิธี

ร่วมกัน (การให้บริบาลทางเภสัชกรรมร่วมกับการให้ผู้ป่วยรับชม สื่อมัลติมีเดียเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยโรคซึมเศร้า) สามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยารักษาโรคซึมเศร้าของผู้ป่วยได้ และมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Wongpakaran R และคณะ (Wongpakaran *et al.*, 2017) ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่ศึกษาผลของเภสัชกรคลินิกกรีกกลุ่มผู้ป่วยออทิสติก โดยการศึกษาพบปัญหาที่เกี่ยวกับยามากที่สุด คือ ปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษาและการได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม ซึ่งพบว่า การบริบาลทางเภสัชกรรมก็สามารถลดปัญหาที่เกี่ยวกับยาได้เช่นกัน

สำหรับปัญหา “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” ใน การศึกษานี้เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับยา Lamotrigine แต่ไม่ได้เกิดจากยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ การพบว่าทั้งในกลุ่มศึกษาซึ่งได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมและกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการบริการตามมาตรฐานของโรงพยาบาลมีจำนวนปัญหาที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็ไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นเพราะการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมหรือการบริการตามมาตรฐานของโรงพยาบาล เพราะการสั่งจ่ายยาของแพทย์ที่ให้แกผู้ป่วย ณ 8 – 12 สัปดาห์หลังจากใช้ยา Lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาหรือกล่าวได้ว่าแพทย์สั่งจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยในขนาดที่เหมาะสมและไม่พบปัญหาจากการประเมิน ณ 8 – 12 สัปดาห์หลังจากใช้ยา Lamotrigine โดยที่ไม่มีการให้ intervention จากเภสัชกรผู้วิจัยหรือเภสัชกรประจำ

นอกจากนี้ ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษา ซึ่งพบปัญหา “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” ในกลุ่มศึกษาได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งถึงแม้ว่าจะมีการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมจากการให้ intervention คือ การแจ้งให้แพทย์ทราบถึงการสั่งจ่ายยาในขนาดเริ่มต้นที่สูงเกินไปและควรลดขนาดยา แต่เนื่องด้วยการพบปัญหานี้ได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมตั้งแต่ที่ยังไม่ได้มีการแจ้งให้ มีการปรับขนาดยา จึงไม่อาจจะระบุได้ว่าเป็นผลจากการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมที่ทำให้พบปัญหานี้ได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะไม่ได้แสดงให้เห็นว่าการลดลงของปัญหา “ได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป” เป็นผลมาจากการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแต่ก็มีการศึกษาอื่นที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Lamotrigine ดังเช่นการวิจัยโดย Shimamura H และคณะ (Shimamura H *et al.*, 2018) ที่พบว่าการกำหนดให้ มีเภสัชกรทำหน้าที่ตรวจทานการสั่งจ่ายยา เพื่อให้เป็นไปตาม

เอกสารกำกับยา ซึ่งได้แนะนำขนาดเริ่มต้น การปรับขนาดยาในแต่ละระยะ (โดยมีการคำนึงถึง อายุของผู้ป่วย ยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย และระยะเวลาของการรับประทานยา) จะช่วยลดอัตราการส่งจ่ายยาที่ไม่เหมาะสมได้ (เช่น การใช้ยาในขนาดที่มากเกินไปหรือการปรับขนาดเพิ่มขึ้นเร็วเกินไป) และการศึกษานี้ก็พบว่าการขอรับคำปรึกษาหรือสอบถามจากแพทย์กับเภสัชกรถึงการสั่งจ่ายยา Lamotrigine รวมทั้งสามารถลดการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิดผื่นแพ้ยาที่รุนแรงได้ การเกิดผื่นแพ้ยาจากการใช้ยา Lamotrigine ในการศึกษาซึ่งพบในผู้ป่วย 14 รายหรือมีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา คือ ร้อยละ 11.97 ซึ่งมีความใกล้เคียงกับการรายงานโดย Wang XQ (Wang *et al.*, 2015) และ Calabrese JR (Calabrese *et al.*, 2002) การศึกษาโดย Wang XQ (Wang *et al.*, 2015) เป็นการศึกษาแบบวิเคราะห์หากลุ่ม และทำการศึกษโดยจำแนกเป็นการวิเคราะห์ผลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (4,447 ราย) แบบย้อนหลัง (2,977 ราย) หรือการติดตามภายหลังจากยาออกสู่ท้องตลาด (26,126 ราย) พบอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยา คือ ร้อยละ 9.98, ร้อยละ 7.19 และ ร้อยละ 2.09 ตามลำดับการศึกษาโดย Calabrese JR (Calabrese *et al.*, 2002) พบผื่นแพ้ยาในช่วง ร้อยละ 8 – 11

ในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาการใช้ยา Lamotrigine เฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.8 ± 17.5 วัน ก่อนที่จะเกิดผื่นแพ้ยา ซึ่งมีความสอดคล้องกับการรายงานโดย Woo YS และคณะ (Woo *et al.*, 2009) และ Terao T และคณะ (Terao *et al.*, 2017) ที่ระบุว่าผื่นแพ้ยามักจะเกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์แรกของการได้รับยา (Woo *et al.*, 2009) หรือ 8 สัปดาห์แรกของการได้รับยา (Terao *et al.*, 2017) ในด้านขนาดยาของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา คือ 28.6 ± 12.4 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะเห็นได้ว่ายังอยู่ในช่วงของขนาดยาเพื่อการรักษา ไม่ได้มีการใช้ยาเกินกว่าขนาดที่แนะนำโดยทั่วไปที่ 100 - 200 มิลลิกรัมต่อวัน

จากข้อมูลปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาที่ได้มีผู้รายงานไว้ เช่น การเริ่มต้นใช้ยาในขนาดสูง (Wang *et al.*, 2015) มีการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว (Hirsch *et al.*, 2006) มีการใช้ยาร่วมกับ Valproic acid (Wang *et al.*, 2015) มีประวัติเกิดผื่นแพ้ยาจากการใช้ยากันชักชนิดอื่นนอกจากยา Lamotrigine (Hirsch *et al.*, 2006) และผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 13 ปี (Hirsch *et al.*, 2006) พบว่าในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 5 ราย มีความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยา คือ

ได้รับยา Lamotrigine ร่วมกับ Valproic acid และไม่ได้ปรับลดขนาดยา Lamotrigine ซึ่งการมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวนี้ทำให้โอกาสสูงที่จะเกิดผื่นแพ้ยาได้ดังแสดงจากการศึกษาของ Ohtahara S และคณะ (Ohtahara *et al.*, 2000) ในประเทศญี่ปุ่น ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamotrigine ร่วมกับ Valproic acid หากไม่มีการปรับลดขนาดของยา Lamotrigine จะมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาได้ร้อยละ 10.4 ขณะที่อุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาจะลดลงเป็นร้อยละ 2.9 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamotrigine ร่วมกับ Valproic acid แต่มีการปรับลดขนาดยาให้เป็นไปตามแนวทางการใช้ยา และการศึกษาของ Steiner และคณะ (Steiner *et al.*, 1997) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamotrigine เป็นครั้งแรกเพื่อป้องกันไม่เกรน ซึ่งพบว่า กลุ่มที่เริ่มต้นให้ยาในขนาดที่สูงทันที (200 มก./วัน) โดยไม่มีการปรับขนาดยา (กลุ่มควบคุม) เกิดผื่นแพ้ยามากกว่ากลุ่มที่มีการปรับขนาดยาอย่างช้าๆ โดยจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาในกลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 39 และกลุ่มที่มีการปรับขนาดยาตามแนวทางการใช้ยา คือ ร้อยละ 21

สำหรับปัจจัยด้านเพศ จากข้อมูลในการศึกษานี้ที่พบการเกิดผื่นแพ้ยาได้ในเพศหญิง (ร้อยละ 85.7) มากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 14.3) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาโดย Wong IC และคณะ (Wong *et al.*, 1999) ที่พบว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาจากการใช้ยา lamotrigine โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ 1.8 (95% CI 1.2-2.8)

ข้อจำกัดการศึกษา มีดังนี้

- ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษามีความแตกต่างกันในด้านของระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช จำนวนผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง และขนาดยา Lamotrigine ที่ได้รับในครั้งแรกหรือเมื่อเริ่มต้นการรักษา และไม่ได้นำปัจจัยเหล่านั้นมาพิจารณา (adjust) ในการวิเคราะห์ผลการศึกษา จึงอาจส่งผลต่อผลลัพธ์การศึกษาของผู้ป่วยได้

- ความสามารถในการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยาและความสามารถในการให้คำแนะนำช่วยเหลือผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่แตกต่างกันของเภสัชกรผู้วิจัยและเภสัชกรประจำ อาจส่งผลต่อผลลัพธ์การศึกษา

- ความสามารถในการให้คำแนะนำช่วยเหลือผู้ป่วยที่เมื่อเภสัชกรสามารถค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยาได้แล้ว ที่อาจมีความแตกต่างกัน ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือหรือมีความเข้าใจที่จะมาปรึกษาปัญหาที่เกี่ยวกับยากับเภสัชกรผู้วิจัยหรือเภสัชกรประจำที่แตกต่างกัน



- การศึกษานี้ไม่ได้ทำการประเมินถึงความเป็นไปได้ของอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ นอกเหนือจากการเกิดผื่นแพ้ยา ด้วยแบบประเมิน Naranjo's algorithm ซึ่งอาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ได้

- การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเภสัชกรผู้วิจัยได้ทำการประเมินโดยใช้แบบสอบถามที่ไม่ได้ผ่านการทดสอบความถูกต้อง (validity) และความเที่ยง (reliability) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ทำให้ข้อมูลอาจมีความคลาดเคลื่อนได้และอาจจะไม่สามารถระบุสาเหตุของปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาได้อย่างชัดเจน

- การกำหนดเป็นเกณฑ์การคัดออกของการศึกษานี้คือ “มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาในกรณีเคยรักษาโรคทางจิตเวชมาก่อน โดยแปลผลจากการสัมภาษณ์ว่า ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา มีการบริหารยาไม่ถึงร้อยละ 80 จากจำนวนยาที่ต้องบริหารยาทั้งหมด” เนื่องจากในการศึกษานี้ต้องการจะศึกษาถึงการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lamotrigine ซึ่งหากผู้ป่วยมีพฤติกรรมรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ก็อาจจะส่งผลต่อการเกิดผื่นแพ้ยาได้ ดังนั้นการกำหนดเกณฑ์ดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับยาในด้านของความร่วมมือในการใช้ยาถูกคัดออกจากการศึกษาได้ ทำให้พบปัญหานี้ได้น้อยกว่าความเป็นจริง

สรุปผลการศึกษา

การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วยยา Lamotrigine เป็นครั้งแรกสามารถลดจำนวนปัญหา “ได้รับยาที่ไม่จำเป็น” และระบุถึงการเกิดปัญหาเกี่ยวกับยาในด้าน “เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์” เพิ่มขึ้น มีค่าเฉลี่ยร้อยละการรับประทานยาตามแพทย์สั่งเพิ่มขึ้น และในการศึกษานี้ที่พบการเกิดผื่นแพ้ยาได้ในช่วงแรกของใช้ยาดังนั้นเภสัชกรควรเฝ้าระวังการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา Lamotrigine

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ พญ. ดร.อรรณพ ศิลปกิจ ตำแหน่งนายแพทย์ทรงคุณวุฒิ นพ.นริศ พุ่มจันทร์ ตำแหน่งนายแพทย์เชี่ยวชาญ คุณสมศรี กิตติพงศ์พิศาล ตำแหน่งนักจิตวิทยาคลินิก เชี่ยวชาญ ภาณุ.รมณา นิธิรัตน์ ตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการพิเศษ คุณศิริลักษณ์ สว่างวงศ์สิน ตำแหน่งพยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ สังกัดกรมสุขภาพจิต

References

- Anjali Jayakumar ASA, Shishir Kumar, Sharad Chand, Sophia M. George, Juno J. Joel, Nandakumar UP. Critical analysis of drug related problems among inpatients in the psychiatry department of a tertiary care teaching hospital: A pharmacist led initiative. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021;11.
- Bell JS, Rosen A, Aslani P, Whitehead P, Chen TF. Developing the role of pharmacists as members of community mental health teams: perspectives of pharmacists and mental health professionals. *Res Social Adm Pharm*. 2007;3(4):392-409.
- Betts T, Goodwin G, Withers RM, Yuen AW. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 2:S17-21.
- Biton V, Shneker BF, Naritoku D, Hammer AE, Vuong A, Caldwell PT, *et al.* Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig*. 2013;33(5):359-64.
- Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, *et al.* Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):1012-9.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):323-33.
- Cipolle RJ SL, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient Centered Approach to Medication Management*. 3 ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2012.
- Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, *et al.* Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia*. 1999;40(8):1135-40.

- Giri VP, Giri OP, Khan FA, Kumar N, Kumar A, Haque A. Valproic Acid versus Lamotrigine as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic -Clonic Seizures in Adults - A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):Fc01-4.
- GlaxoSmithKline. NC: Highlights of prescribing information: The GSK group of companies. 2016.
- Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, *et al.* Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia.* 1999;40(7):985-91.
- Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia.* 2006 Feb;47(2):318-22.
- Hurley SC. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother.* 2002;36(5):860-73.
- Kaur S, Dogra A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic Acid. *Indian J Dermatol.* 2013;58(5):406.
- Keely JL. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):79-85.
- Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, Nanry KP. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):400-6.
- Kupapan T, Chusakul T, Kanjanasilp J, Sutthiruksa S. Increasing drug adherence by using multimedia and pharmaceutical care for patients with major depressive disorder [independent study]. Mahasarakham: Mahasarakham University; 2014
- Ohtahara S, Fujiwara T, Kaneko S. Iijima M. Clinical evaluation of lamotrigine with the current recommended dose in overseas—phase III study of lamotrigine in patients with epilepsy treated with valproate. *New Rem Clin.* 2000;57:1442–1.
- Rajesh R, Sudha V, Varma D, Sonika S. Association between Medication Adherence Outcomes and Adverse Drug Reactions to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indian Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *J Young Pharm.* 2012 Oct;4(4):250-60.
- Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 5:S37-40.
- Sakthong P, Jaisue P. Impact of a drug-related patient-reported outcome measure on drug-related problem identification, physicians' acceptance, and clinical and quality of life outcomes: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(2):320-9.
- Salazar-Ospina A, Amariles P, Hincapie-Garcia JA, Gonzalez-Avendano S, Benjumea DM, Faus MJ, *et al.* Effectiveness of the Dader Method for Pharmaceutical Care on Patients with Bipolar I Disorder: Results from the EMDADER-TAB Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(1): 74-84.
- Samprasit N and Thavornwattanayong W. Outcome of Pharmaceutical Care in Patients with Psychiatric Disorder: A Systematic Review. Health system research institute (HSRI). 2018;4:590-607.
- Shimamura H, Yamada H, Okada N, Uchikura T, Tanaka K, Sasaki T, Itabe H. A Standard Intervention Practice to Promote Appropriate Lamotrigine Therapy by Pharmacists. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(4):465-469.
- Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 1997; 17: 109-12.
- Terao T, Ishida A, Kimura T, Yoshida M, Hara T. Assessment of safety and efficacy of lamotrigine over the course of 1-year observation in Japanese patients with bipolar disorder: post-marketing surveillance study report. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1441-8.



- Wang XQ, Xiong J, Xu WH, Yu SY, Huang XS, Zhang JT, Tian CL, Huang DH, Jia WQ, Lang SY. Risk of a lamotrigine-related skin rash: current meta-analysis and postmarketing cohort analysis. *Seizure*. 2015 Feb;25:52-61.
- Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):829-37.
- Watanabe Y, Hongo S. Long-term efficacy and safety of lamotrigine for all types of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:843-54.
- Wongpakaran TS, T. Tan-khum, C. Kraivichian, R. Ongarjsakulman, C. Suthisisang. Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:329-36.
- Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother*. 1999;33(10):1037-42.
- Woo YS, Bahk WM, Jon DI, Joo YH, Kim W, Seo JS, Ahn YM, Chung SK, Won SH, Shin YC, Yoon BH, Jung SH, Seok JH, Lee YS, Kim Y, Min KJ. Rash in adult patients receiving lamotrigine to treat bipolar I disorder in Korea: a multicenter, prospective, naturalistic, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;33(7):1147-52.
- Yatham LN KS, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD). 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97-170.